FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. N° 737

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean GRANIER

né le 17 juin 1934 à Paris (6e)

Présentée et soutenue publiquement le :

UN CAS D'ANEMIE DE BLACKFAN DIAMOND

Etude familiale du métabolisme du tryptophane.

Président : Monsieur JULIEN-MARIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. # THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean GRANIER

né le 17 juin 1934 à Paris (6e)

Présentée et soutenue publiquement le :

UN CAS D'ANEMIE DE BLACKFAN DIAMOND

Etude familiale du métabolisme du tryptophane.

Président : Monsieur JULIEN-MARIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hotel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpetriere	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopedique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopedique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitie)	DECOURT (J.)
Clinique de Génetique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynecologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanees et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encephale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies metaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpetrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques medicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques medicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques medicales — Hotel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques medicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques medicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques medicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques medicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique medicale infantile de pediatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique medicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucre et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pediatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique therapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique therapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopedique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Sémeiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MARCIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) MADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) DATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C.) pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0046

A MA MERE

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de toute mon affection.

A MA FAMILLE

En remerciement de l'aide qui m'a été apportée au cours de mes études.

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de la Chaire de Pédiatrie
Sociale de la Faculté de Médecine
de PARIS

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

AU DOCTEUR ELIACHAR

Médecin Chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier d'AULNAY s/BOIS

qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous aider de ses conseils éclairés.

En hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR MANET

Pharmacien Chef du Laboratoire
du Centre Hospitalier d'AULNAY s/BOIS

en remerciement de l'aide qu'il a bien voulu nous apporter dans la rédaction de cette thèse.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Avec nos remerciements pour le précieux enseignement qui nous a été donné.

- INTRODUCTION -

Parmi les différents syndrômes anémiques du nourrisson, l'anémie hypoplastique de BLACKFAN et DIAMOND fut isolée en 1938.
Depuis, il existe à notre connaissance 91 cas cités dans la littérature qui se décomposent ainsi : 68 repris en 1962 par J. BERNARD auxquels il ajoute 14 observations personnelles et 9 publiés ultérieurement.

Nous rapportons ici l'observation d'un 92 ème cas qui a donné lieu à une étude familiale du métabolisme du tryptophane et à plusieurs essais de traitement.

OBSERVATION

L'enfant J ..... Patrick, nait le 28.6.64 à la Maternité de l'Hôpital d'Aulnay sous Bois, au terme d'une grossesse normale de 8 mois 1/3 avec un poids de 2,700 Kg.

L'accouchement est aussi normal et le premier cri spontané et immédiat. L'examen clinique systématique à la 24 ème heure ne montre rien de particulier.

L'enfant est de groupe sanguin A Rh - , la mère étant du groupe A Rh + . Celle-ci est une seconde pare dont le premier accouchement s'est déroulé normalement. Les parents et la soeur âgée de 2 ans $\frac{1}{2}$ sont en bonne santé et ne présentent aucun antécédent particulier.

Cinq jours après la naissance, une pâleur importante accompagnée d'un subictère est remarqués à la Maternité.
La bilirubinémie est de 94 mg ‰ tandis que la numération et formule sanguine montre une anémie à 2 400 000 globules rouges avec 13 000 globules blancs dont 45 % de polynucléaires neutrophiles, 41 % de lymphocytes et 14 % de monocytes.

L'examen clinique est négatif en dehors de la pâleur et du subictère, foie, râte et ganglions sont normaux. Il n'existe aucun signe d'hémorragie externe.

Le 5.7.1964, l'enfant est admis dans le Service de Pédiatrie pour prématurité et anémie. Son poids est alors de 2,500 Kg, les réflexes archaïques sont présents, il n'existe pas de signes méningés et le reste de l'examen demeure inchangé.

Une recherche d'hématies foetales dans le sang maternel s'avère négative.

L'alimentation est artificielle, au lait sec avec adjonction de cinq gouttes d'une solution de Vitamine D2 et le poids de naissance est repris au 10 ème jour.

L'anémie va ensuite se confirmer au cours du mois avec des chiffres compris entre 2 400 000 et 4 000 000 de globules rouges nécessitant plusieurs petites transfusions. La réticulocytose sanguine n'est pas comptée pendant ce premier séjour.

C'est une anémie normocytaire, normochrome, accompagnée d'élements blancs normaux en nombre et en qualité.
La courbe de poids est relativement satisfaisante à ce moment malgré quelques troubles digestifs à type de diarrhée avec coproculture négative.

Une otite survenue le 27.7.64 fait instituer un traitement antibiotique de huit jours (Oxacilline) et il n'est pas observé à cette occasion d'hyperleucocytose sanguine.

L'enfant quitte le Service le 5.8.1964 après guérison de son otite et deux transfusions de 50 cc à un jour d'intervalle portant à 200 cc la quantité totale de sang administrée pendant ce premier mois. En effet, le nombre des hématies était encore de 2 900 000 seulement avant ces transfusions avec 56 % d'hémoglobine et 0,96 de valeur globulaire.

Le 4.9.1964, l'enfant revient dans le Service pour une diarrhée accompagnée de vomissements sans chute de poids.
A l'examen, la pâleur est frappante, intéressant téguments et muqueuses. La température est à 37°4. Il n'y a pas de signes de deshydratation, pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie, pas d'adénopathies, pas de signes méningés ; examen pulmonaire, gorge et tympans sont normaux.

L'hémogramme montre une anémie à 1 700 000 globules rouges avec 5 800 globules blancs dont 54 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 40 % de lymphocytes et 5 % de monocytes. Les plaquettes sont à un chiffre normal : 300 000 par mm3. Le taux d'hémoglobine est de 31 % et la valeur globulaire de 0,90. Il n'existe ni érythroblastose, ni réticulocytose sanguine.

L'enfant reçoit encore 50 cc de sang deux fois à deux jours d'intervalle et, un myélogramme est demandé qui montre un gros trouble de la maturation normoblastique avec arrêt au stade de normoblaste basophile.
L'examen attentif des lames ne permet pas de retrouver un seul érythroblaste orthochromatique.

Les autres séries sont normales.

Le myélogramme s'inscrit ainsi :

Séries granulocytaires	Myeloblastes	2	
	Promyelocytes	3,6	
	Myelocytes neutrophiles	20	
	polychromatophiles	2,4	
	Métamyelocytes neutrophiles	19,8	83
	éosinophiles	2,4	
	basophiles	0,2	
	Polynucléaires neutrophiles	30,6	
	éosinophiles	2	
	basophiles	0	

Série rouge	Pronormoblastes	1,8	
	Normoblastes basophiles	2,6	
	polychromatophiles	0	4,4
	Orthochromatiques	0	
Séries non myéloïdes	Lymphocytes	9,4	
	Monocytes	2,4	
	Plasmocytes	0,8	
		100 %	

Série mégacaryocytaire . . . . . normale.

Richesse du frottis moyenne.

Morphologie des globules rouges : discrète anisocytose.

Le fer sérique atteint 240 \ /100 cc.

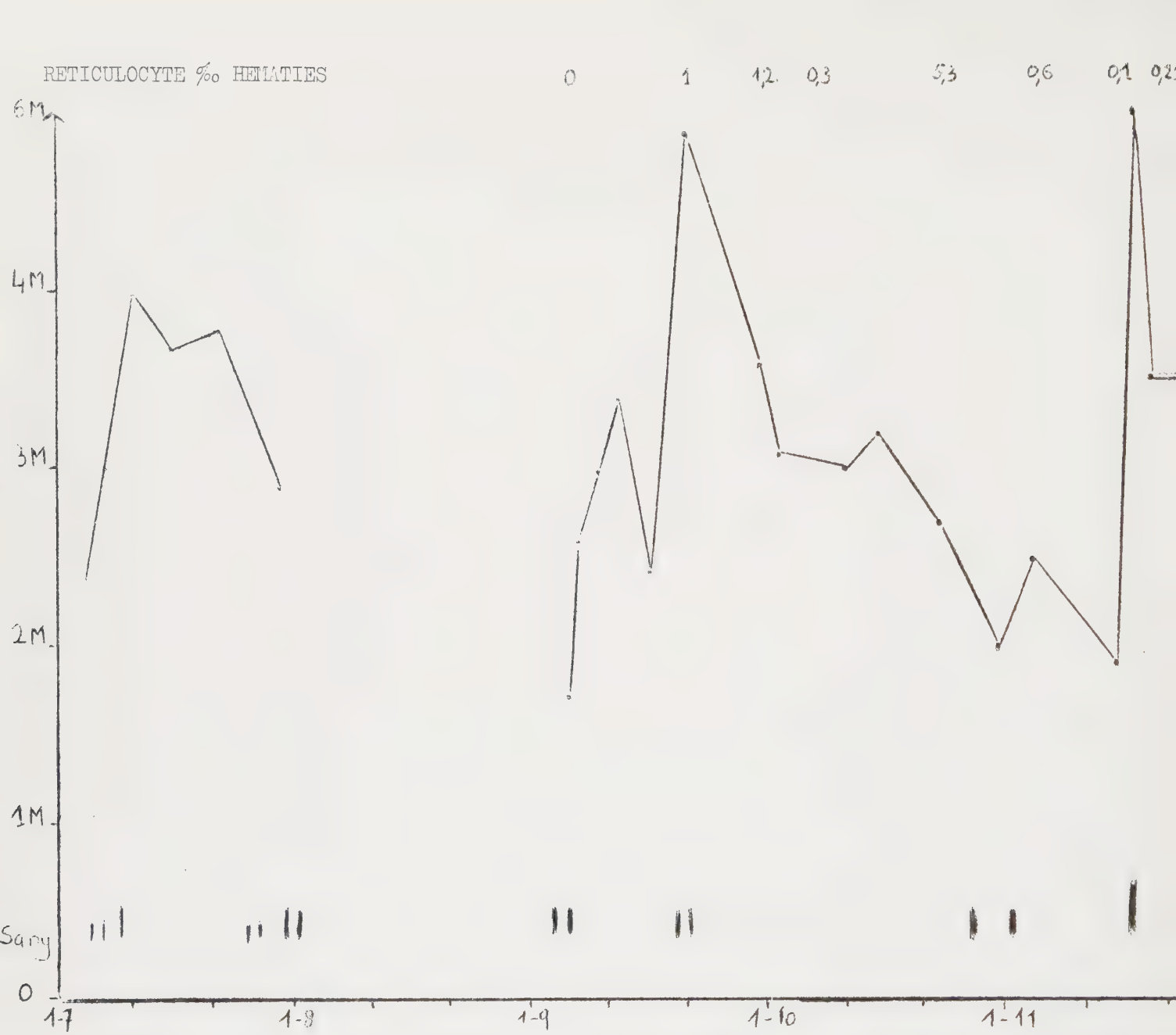
Devant cette anémie normocytaire, normochrome avec absence de réticulocytes, absence de signes d'hémolyse, pauvreté de la lignée rouge dans le myélogramme alors que les autres séries sont normales, le diagnostic d'anémie hypoplastique de type BLACKFAN DIAMOND est posé et un traitement par les Corticoïdes est entrepris.

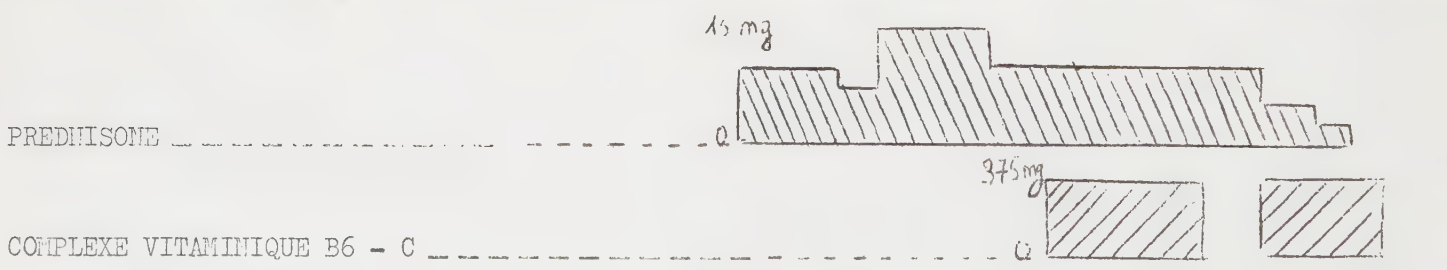
Dès lors, cette anémie va connaître une longue évolution chronique dans le Service.

- En l'absence de transfusions, le nombre des globules rouges se situe aux environs de 2 000 000 : celles-ci permettent d'atteindre des chiffres compris entre 3 et 5 000 000 mais la réticulocytose reste nulle.

- En début de traitement, avec 2,5 mg/Kg/24 heures de Prednisone, le nombre des hématies amené à 3 400 000 à l'aide de transfusions baisse, et, il est nécessaire d'apporter deux fois 50 cc de sang pour obtenir un résultat sur l'anémie.
La réticulocytose sanguine reste inexistante, comprise entre 1 et 1,2 ‰ hématies
La dose de 10 mg est maintenue 10 jours puis réduite à 7 mg pendant 4 jours.

- Au terme de ces 4 jours, elle est portée à 4 mg/Kg/24 heures après avoir remonté à 5 000 000 le nombre des globules rouges par deux nouvelles transfusions.
Après une chute, la courbe semble se stabiliser autour de 3 000 000 pendant une quinzaine de jours mais la réticulocytose n'est pas modifiée, cette dose de 15 mg est donnée pendant 11 jours.





PREDNISONE

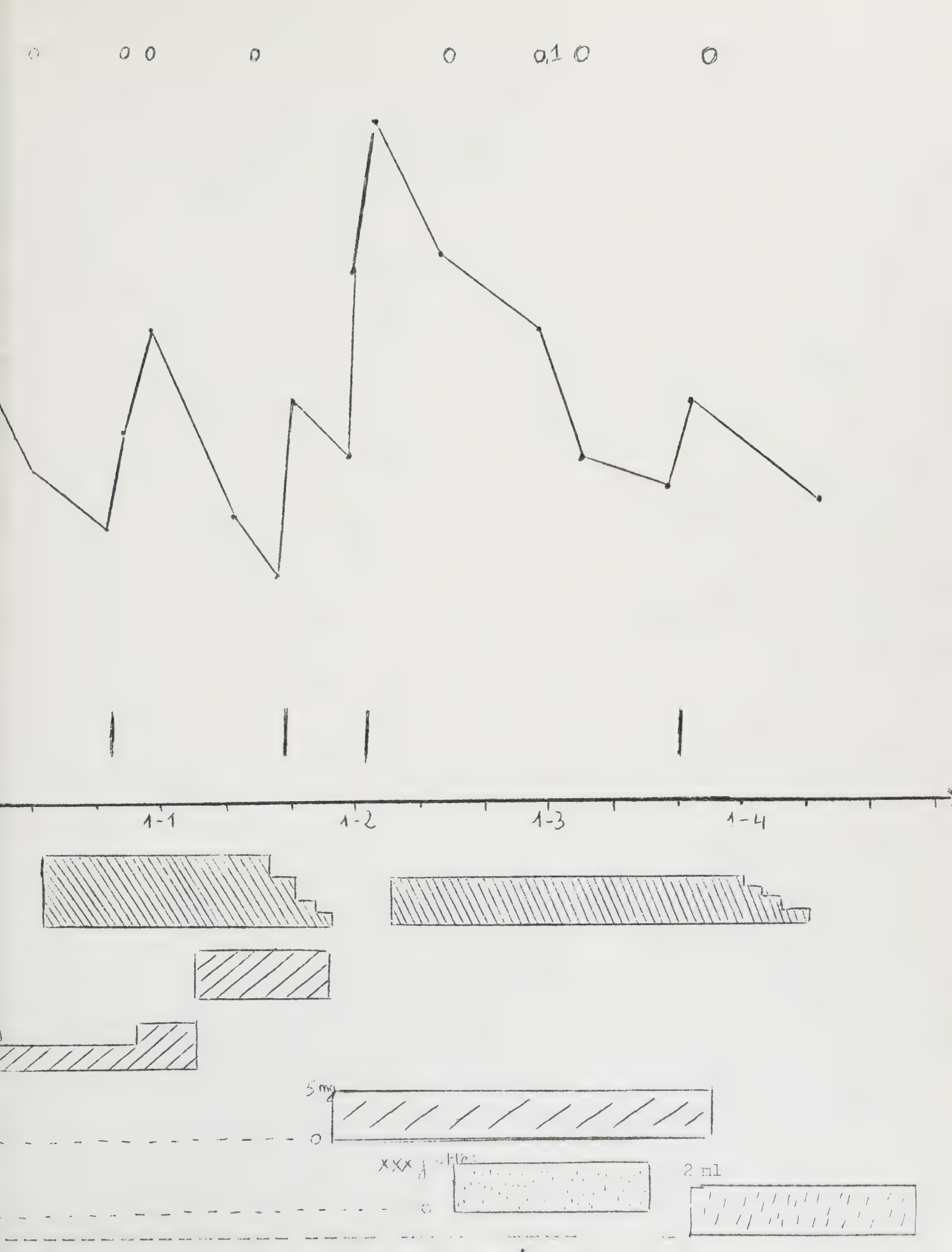
COMPLEXE VITAMINIQUE B6 - C

PYRIDOXINE

NORETHANDROLONE

COMPLEXE VITAMINIQUE B ENRICHI EN B 12

HYDROSOL POLYVITAMINE INJECTABLE


0 0 0 0 0,1 0 0
1-1
1-2
1-3
1-4
5 ml
0
2 ml
0

On introduit ensuite dans le traitement la Pyridoxine dans le cadre de l'étude des résultats fournis par l'épreuve de charge en tryptophane entreprise à ce moment. La Vitamine B6 est administrée sous la forme d'un complexe Vit B6 - Vit C à la dose journalière de 375 mg pendant deux semaines. En même temps, la prescription de Prednisone est ramenée à 10 mg quotidiens et maintenue 25 jours.

La courbe s'affaise vers 2 000 000 et le chiffre des réticulocytes reste très bas si l'on excepte un résultat à 5,3 % du probablement à une erreur. Deux transfusions sont encore nécessaires pour maintenir les globules rouges au dessus de 2 000 000.

L'épreuve de charge en tryptophane a été réalisée plusieurs fois chez le malade et dans son entourage familial immédiat sous certaines conditions. Voici les résultats obtenus :

- Chez l'enfant J ..... Patrick :

- 1 ère épreuve le 7.10.1964 sous Corticothérapie. Après charge en tryptophane l'enfant n'élimine que des quantités minimes de métabolites. On observe seulement une augmentation du tryptophane non métabolisé, pas d'acide anthranilique. Le taux d'acide xanthurénique est normal.

- 2 ème épreuve le 26.10.1964 après charge en Vitamine B6 : élimination de quantités notables de tryptophane et d'acétyl-tryptophane. Pas d'autres anomalies.

- Chez le père :

- 1 ère épreuve le 7.10.1964 : très légère augmentation de l'acide xanthurénique. Pas d'augmentation anormale des autres métabolites. La chromatographie des acides aminés urinaires ne révèle aucune anomalie.

- 2 ème épreuve le 19.11.1964 : contrôle, augmentation de l'élimination de l'acétyl tryptophane. La voie de la cynurénine est normale. En revanche, on observe une augmentation des métabolites indoliques qui s'explique probablement par une activité particulière de la flore intestinale : tryptamine, acide Indolyl-acétique et Indolyl-acétyl-glutamine. Acide xanthurénique normal.

- 3 ème épreuve après administration de Vitamine B6 : la charge orale ne révèle aucune anomalie de la voie de la cynurénine. Comme dans l'épreuve précédente, on observe une élimination importante de certains dérivés Indoliques : tryptamine, acide Indolyl-acétique, Indolyl-acétyl-glutamine qui peut s'expliquer par une activité particulière de la flore intestinale. Ce fait semble corroboré par l'existence d'une élimination notable d'acides phénoliques. On peut toutefois remarquer que l'indoxyl-sulfate reste dans les limites de la normale.

- Chez la mère :

- 1 ère épreuve le 7.10.1964 : elle est très perturbée et révèle une augmentation importante des métabolites de la voie de la cynurénine (cynurénine, hydroxy-cynurénine, acides cynurénique et xanthurénique notamment.) il n'y a pas de spot visible d'acide anthranilique. Les résultats suggèrent une carence en facteurs Vitaminiques B6.
La chromatographie des acides aminés urinaires ne révèle pas d'anomalies.

- 2 ème épreuve le 19.11.1964 : contrôle, elle reste très anormale : augmentation générale des métabolites de la voie de la cynurénine. Cette épreuve confirme les résultats obtenus précédemment.

- 3 ème épreuve le 1.12.1964 : après administration de Vitamine B6, l'épreuve est normalisée en ce qui concerne la voie de la cynurénine. L'élimination de tryptophane et d'Acétyl-tryptophane est notable après la charge. On remarque : l'existence de spots d'acide Indolyl-acétique et d'Indolyl-acétyl- glutamine.

- Chez la soeur âgée de 2 ans $\frac{1}{2}$:

- 1 ère épreuve le 19.11.1964 : élimination de quantités notables de tryptophane et d'Acétyl tryptophane.
Le reste de l'épreuve est normal.

- 2 ème épreuve le 1.12.1964 après administration de Vitamine B6 : mêmes résultats que précédemment. La voie de la cynurénine est normale. On note la présence d'acide Indolyl-acétique et d'Indolyl-acétyl-glutamine en plus de traces d'acides phénoliques.

Le 14.11.1964, tout traitement est arrêté devant le peu de résultat obtenu. Une transfusion amène la courbe à 5 000 000 et, en l'espace de 15 jours, celle-ci retombe à 3 000 000 tandis que la réticulocytose reste nulle.

Un nouvel essai est entrepris en reprenant successivement les deux thérapeutiques.

La Vitamine B6 est administrée seule pendant 12 jours à la dose de 125 mg/24 heures sans aucun effet sur l'anémie ni sur la réticulocytose.

Au terme de ce délai, on redonne à l'enfant 4 mg/Kg/jour de Prednisone en conservant la pyridoxine sans obtenir plus de résultat ni sur l'une, ni sur l'autre.

Enfin, la Vitamine B6 est remplacée en vain par le complexe Vit B6 - Vit C ; après 34 jours de traitement par 15 mg/24 heures de Prednisone on aboutit à un échec, il a fallu pendant ce mois deux transfusions de 100 cc pour empêcher la courbe de s'effondrer au delà de 2 000 000 et la réticulocytose est demeurée nulle.

Le 26.1.1964 l'enfant est montré au Professeur J. BERNARD qui confirme le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND de type II, c'est à dire avec arrêt de maturation de la lignée rouge.

Des essais de traitement sont entrepris une troisième fois. Le nombre des hématies est d'abord amené à près de 5 000 000 à l'aide d'une transfusion de 100 cc. Ensuite, pendant deux mois, le traitement comporte tous les jours : 2 mg/kg de Prednisone, 5 mg de Norethrandrolone, 30 gouttes d'un complexe vitaminique B enrichi en Vit B 12 remplacé après 1 mois par une ampoule de 2 ml d'hydrosol polyvitaminé injectable.

De 4 700 000 le nombre des hématies retombe à 2 200 000 en un mois, tandis que la réticulocytose demeure nulle. Une nouvelle transfusion sanguine s'avère nécessaire au bout de sept semaines.

L'enfant est rendu à la famille après huit mois d'hospitalisation à l'âge de neuf mois. Il sera suivi dans le Service et transfusé à la demande, ce qui semble nécessaire toutes les sept ou huit semaines.

En dehors de l'histoire hématologique, on peut noter :

- un regard extrêmement vif, un aspect éveillé, des cheveux clairs, une lèvre supérieure un peu épaisse.

- une hypotrophie marquée avec un poids d'environ quatre kilos à sept mois qui n'a pratiquement pas varié depuis l'âge de 2 mois.
Elle a fait pratiquer un test à la sueur qui s'est montré normal et une étude de la digestion des savons et des graisses qui s'est révélée être bonne. Cette insuffisance pondérale a été bien améliorée par l'administration quotidienne de 5 mg de Noréthandrolone. Le traitement a duré deux mois pendant lesquels l'enfant a pris 1 500 grs.

Une coproculture a montré l'existence d'un pyocyanique responsable de nombreux désordres digestifs au cours du premier mois d'hospitalisation. Un traitement antibiotique a été entrepris mais les selles ont toujours été nombreuses et de mauvaise qualité avec des vomissements fréquents bien que les coprocultures suivantes soient restées négatives.

A l'occasion d'épisodes fébriles survenus en cours d'évolution plusieurs examens du culot de centrifugation des urines se sont révélés être normaux, de même que la radiographie pulmonaire et le liquide céphalorachidien prélevé à différentes reprises.

Une couverture antibiotique systématique comportant successivement par jour 1 million d'unités de Pénicilline intra-musculaire puis 200 mg de Tétracycline, enfin, 5 0 mg d'Oxacilline per os a été instituée pendant toute la durée de la Cortic thérapie.

Une otite à pyocyanique survenue le 2.12.1964 a été traitée par la Pénicilline et la Propionyl-erythromycine.

LE SYNDROME DE BLACKFAN - DIAMOND

- HISTORIQUE -

- En 1936, la maladie est entrevue par JOSEPHS.

- En 1938, elle est décrite par BLACKFAN et DIAMOND sous le nom d'anémie hypoplasique au cours d'une communication princeps à la Société américaine de Pédiatrie qui fait mention de 4 cas d'anémie profonde, sévère, apparaissant dans l'enfance, accompagnée d'une hypoplasie modérée de la lignée rouge dans la moelle sans atteinte des autres lignées et d'une réticulocytose très basse. Il n'existait pas de syndrôme hémorragique ; aucune des médications antianémiques habituelles n'était efficace hormis les transfusions qui, seules, permettaient une vie à peu près normale à condition de les répéter toutes les 6 à 12 semaines.

- Ultérieurement, l'étude est reprise par GASSER en 1949 sous le nom d'Erythroblastopénie chronique idiopathique, et par CATHIE en 1950 sous celui d'Erythrogénésis imperfecta (anémie par érythrogénèse imparfaite).

- En 1950, PAMEN et WAHLQUIST, à l'occasion de la publication de quatre observations personnelles, dressent le tableau d'une douzaine de cas publiés dans les douze années passées.

- GASSER publie en 1951 la première rémission due aux Corticoïdes et donne un renouveau d'intérêt à la maladie.

Il faut souligner ensuite les importants travaux de CATHIE, J BERNARD, et COLL, LELONG et COLL, FISHER et ALLEN qui ont mis en évidence l'existence d'un trouble de la maturation érythroblastique dans certains cas.

- Différents noms ont été donnés à la maladie :

Anémie hypoplastique congénitale
Anémie hypoplastique idiopathique
Anémie érythrodysgénésique
Hypoplasie érythrocytaire chronique
Erythrophtisie
Aplasie primitive de la lignée rouge.

- Récemment, à la suite de CASSER, de nombreux auteurs ont étudié les effets de la corticothérapie. En particulier, ALLEN et DIAMOND publient en 1961 un important travail reposant sur 30 cas personnels dont 22 furent soumis au traitement par les Corticoïdes et précisent étroitement ce qu'il faut entendre par anémie congénitale hypoplasique de BLACKFAN-DIAMOND.

- En 1962, paraît une étude de J BERNARD et COLL portant sur 68 observations reprises dans la littérature et sur 14 malades personnels.

DEFINITION

On se heurte à de nombreuses difficultés lorsqu'on veut définir l'anémie de BLACKFAN DIAMOND, car les critères de sélection retenus par les différents auteurs sont variables.

Pourtant :

- Certains sont indiscutés :

- Anémie intense, isolée, relativement bien supportée, résistante aux différents traitements antianémiques habituels.

- Anémie normochrome, normocytaire.

- Avec réticulocytopénie.

- Absence de désordres notables des lignées blanches et plaquettaire.

- Absence d'étiologie actuellement connue.

- Il n'en va pas de même pour d'autres éléments d'appréciation plus difficil tels :

- l'âge de début : toujours dans la première enfance pour la majorité des auteurs, mais parfois, plus tardivement pour certains.

- La nature des anomalies erythroblastiques médullaires.

A ce sujet, il faut souligner que, conformément à la description originale, les cas avec arrêt de maturation de la lignée rouge ne rentrent pas "stricto sensu" dans le cadre de l'anémie de BLACKFAN DIAMOND. DIAMOND estime qu'il est préférable de ranger ces derniers sous la dénomination d " Erythrogénèse imparfaite " crée par CATHIE.
Pourtant, au cours de son texte, il signale que la plupart des cellules rouges retrouvées sur les lames étaient de jeunes erythroblastes.

Par ailleurs, rien ne distingue sur les plans évolutif et thérapeutique les formes avec arrêt de maturation des formes hypoplasiques proprement dites et les deux variétés seront donc envisagées simultanément.

Selon BERNARD et COLL, 51 % des cas d'anémie hypoplastique sont dus à une érythroplastopénie globale et 49 % à un arrêt de maturation. Celui-ci se situant dans 12 % des cas au stade terminal de l'érythrogénèse.

- Enfin, la durée d'évolution ne saurait être prise pour un critère indiscutable.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

L'anémie de BLACKFAN DIAMOND atteint les deux sexes :

39 filles et 29 garçons publiés avant 1962

5 filles et 9 garçons dans les 14 observations de J BERNARD.

3 filles et 6 garçons publiés après 1962.

Il n'y a pas de prédominance géographique dans la race blanche. La maladie a été observée dans la race jaune, mais DIAMOND, ALLEN et MAGILL signalent ne l'avoir jamais rencontrée chez les noirs Américains.

Il n'y a pas de prédilection pour un groupe sanguin donné et, contrairement à ce qui avait été avancé, l'iso-immunisation foeto maternelle n'a aucune part dans la génèse de l'affection.

Dans la majorité des cas, la maladie n'a pas de caractère familial, toutefois:

- Si aucun auteur n'a signalé d'anomalie hématologique chez les parents

- L'étude du métabolisme du tryptophane a permis à MARVER de retrouver chez la mère d'un de ses malades, normale cliniquement, une élimination anormale d'acide anthranilique après charge en tryptophane. Dans l'observation rapportée ici, on observe également une perturbation de cette épreuve chez les ascendants indemnes de toute manifestation clinique.

- On relève sur 68 observations publiées avant 1962, 6 atteintes certaines de deux membres d'une même fratrie (DIAMOND et ALLEN 5 fois, BURGERT 1 fois).

- Dans la série de J. BERNARD, un frère et une soeur sont atteints d'anémie de BLACKFAN DIAMOND.

- A l'occasion d'une hépatite virale survenue chez la soeur d'un des malades de J. BERNARD, est apparue une anémie à 2 500 000 avec réticulocytose inférieure à 1 % et une erythroblastopénie médullaire rapidement et spontanément régressives posant le problème d'une predisposition familiale mise en évidence par l'aggression virale.

- Récemment, RAVAILLE publie deux cas dans la même famille, chez deux frères.

Dans la plupart des cas, la grossesse est normale, cependant :

- DIAMOND et ALLEN retrouvent dans 11 observations sur 30 publiées des troubles mineurs et très divers : albuminurie, hypertension artérielle, hémorragies discrètes.

- Dans deux cas de J. BERNARD est survenue une hémorragie utérine au 6 ème mois.

- La notion de faible poids de naissance est plus intéressante car fréquemment retrouvée bien qu'il n'existe pas de prématurité nette.

- Sur 42 cas de la littérature relevés par J BERNARD où le poids de naissance est noté, on retrouve 15 fois un poids nettement inférieur à 3 kg (1,8 à 2,7 Kg).

- Sur les 14 cas de J. BERNARD, 5 enfants avaient un poids de naissance nettement inférieur à 3 kg alors qu'aucun n'était né avant 8 mois de grossesse.

- L'un des frères publiés par RAVAILLE est né au terme d'une grossesse normale mais de 33 semaines seulement, avec un poids de 2,200 Kg.

- Le malade de DECHAMPS est né à terme avec un poids de 3 Kg.

- L'âge de début est habituellement difficile à préciser étant donné l'apparition progressive de la pâleur.

- Dans l'immense majorité des cas, le début est très précoce, avant 6 mois.

- Parmi les 52 cas publiés avant 1962 où le début est indiqué avec précision, il se situe avant 3 mois chez 41 malades.

- Dans toutes les observations de J. BERNARD, le début a eu lieu avant 6 mois, ou, au plus tard à 6 mois.

- Il existe une anémie importante à l'âge de 2 mois chez le malade de DECHAMPS, à 1 mois $\frac{1}{2}$ et 2 mois chez ceux de RAVAILLE.

- La pâleur est souvent signalée dès les premiers jours :

- 17 fois à la naissance et 19 fois avant 1 mois sur les 52 cas cités plus haut.

- Dans 6 cas de J. BERNARD, les enfants étaient pâles avant le 1er mois.

- Chez un malade de cet auteur, l'examen hématologique effectué 36 heures après la naissance en raison de l'atteinte d'un autre membre de la fratrie montrait déjà une anémie.

- Dès les premiers jours, la pâleur fut remarquée chez le malade de DECHAMPS et dès les premières semaines chez ceux de RAVAILLE.

Les débuts plus tardifs sont rares et posent un problème nosologique difficile.

- 7 observations entre 7 mois et 4 ans, dont 5 au dessus d'un an parmi celles publiées avant 1962. Ces cas semblent par ailleurs répondre à tous les autres critères de la maladie.

- REVOL et BOTHIER publient en 1962 trois cas certains d'anémie hypoplastique à propos desquels, le diagnostic ne laisse aucun doute et où le début se situe aux âges de 8 mois, 9 mois et 2 ans 4 mois. Ils ont également observé deux syndrômes anémiques graves évoluant depuis longtemps chez des adultes qu'ils rapportent à la maladie de BLACKFAN DIAMOND en raison des caractères hématologiques. Le début réel ne peut être retrouvé dans les deux cas et, l'affection n'a pas été mise en évidence avant l'âge de 12 ans d'une part et 18 ans environ d'autre part. Ces deux derniers cas sont donnés comme probables par les auteurs.

CLINIQUE

Un seul signe clinique est constant : c'est la pâleur, intense, presque toujours isolée.

Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de malformations importantes associées, cependant :

- Parmi les 68 cas de la littérature rapportés par J. BERNARD, des anomalies congénitales mineures sont signalées 8 fois (pterygium Coli dans 1 cas de DIAMOND) et l'association bec de lièvre et cardiopathie congénitale 1 fois.

- J. BERNARD signale parmi ses cas 1 bec de lièvre et une luxation congénitale de hanche.

- 1 cas de rein polykystique est relaté par SMITH.

- Chez l'un des frères publiés par RAVAILLE, il existe une bifidité du pouce gauche avec aspect en Y, interessant les phalanges avec syndactylie de la première phalange et deux ongles bien formés et bien différenciés. Aucune autre malformation n'est signalée chez cet enfant.

La morphologie particulière de ces malades, leur donnant un air de famille signalé par CATHIE et associant :cheveux fins, rares, clairs, nez camus lèvre supérieure épaisse avec bouffissure de la partie supérieure du visage, hypertélorisme, discrète exophtalmie est très inconstamment retrouvée :

- elle n'apparaît nette que chez deux malades de J. BERNARD.

- Par contre, la similitude des traits et du faciès dans son ensemble chez les enfants publiés par RAVAILLE est frappante et serait banale pour deux frères si elle ne concordait avec la description de CATHIE. Il est à noter cependant que cette physionomie se retrouve trait pour trait chez le troisième frère, indemne de la maladie.

L'existence d'adénopathies n'est qu'exceptionnellement mentionnée (OLIVERA et PETRUCELLI).

Il n'existe jamais d'hémorragies.

DIAMOND et COLL signalent l'existence :

- d'une hépatomégalie 4 fois
- d'une splénomégalie 3 fois
- d'une hépatosplénomégalie 8 fois.

Ceci avant toute transfusion. Ils les attribuent au retentissement circulatoire de l'anémie.

Dans un cas de J. BERNARD, existait une hépatosplénomégalie nette initialement. DECHAMPS a retrouvé une hépatomégalie d'un travers de doigt et demi chez son malade.

La tolérance des enfants atteints d'anémie de BLACKFAN DIAMOND a des taux très bas d'hémoglobine est remarquable. On signale rarement : dyspnée diminution de l'activité, troubles du comportement.
Il existe un souffle systolique apical fonctionnel 12 fois sur 30. L'un des malades de RAVAILLE présente un souffle systolique qui semble intense pour un souffle anémique avec une tachycardie.

- Dans 1 cas de J. BERNARD, le chiffre des globules rouges est resté voisin de 1 000 000 entre 16 et 26 mois sans que fut gênée l'activitée de l'enfant.

- Par contre, dans une autre observation du même auteur, est survenu un état de torpeur important alors que l'enfant n'avait que 1.100 000 globules rouges. Cet état a rapidement cédé sous l'effet des transfusions.

Le retentissement staturo pondéral, très important, est le résultat de l'intervention de plusieurs facteurs : la maladie elle-même et les différents éléments de la thérapeutique. Il sera envisagé après l'étude du traitement.

HEMATOLOGIE

La maladie ne touche que la lignée rouge ; les globules blancs et les plaquettes sont quantitativement et qualitativement normaux sauf dans de très rares exceptions où on signale une granulopénie modérée avec lymphocytose ou une discrète thrombopénie. Une éosinophilie sanguine et médullaire est parfois aussi retrouvée (19).

L'anémie normochrome, normocytaire atteint habituellement avant tout traitement des taux extrêmement bas, fréquemment inférieurs à 1 million de globules rouges et non exceptionnellement voisins de 500 000.
Il n'y a pas de déformations globulaires sauf dans les cas de FISHER et ALLEN et de RINVICK cités par DUHOUX.

Le MYELOGRAMME

- est d'une richesse cellulaire globale normale.
- il n'y a pas d'anomalie des lignées granulocytaire et mégacaryocytaire.

- En analysant 37 observations de la littérature et 14 cas personnels, J. BERNARD décrit trois aspects possibles de la lignée érythroblastique.

Le type I rencontré le plus souvent (51 % des cas) dans lequel on note une diminution globale des érythroblastes d'importance variable (0 à 10 % des éléments médullaires) avec un équilibre normal entre les différentes variétés de cellules de la lignée rouge éventuellement présentes. A ce groupe appartiennent le malade de DECHAMPS et les deux observations de RAVAILLE.

Le type II se rencontre dans 37 % des observations. Il existe dans ces formes un arrêt de maturation à un stade variable de l'érythrogénèse : proérythroblaste, érythroblaste basophile, erythroblaste polychromatophile, la moelle étant de richesse érythroblastique normale ou faible le plus souvent.

Le type III comprend 12 % des cas dans lesquels la lignée érythroblastique est normale ou riche et tous ses éléments sont présents en proportion normale. Contrairement à l'opinion de certains auteurs (10) J. BERNARD pense que cette variété doit être rattachée à la maladie en raison de l'importance de la réticulocytopénie qui témoigne d'un arrêt de maturation au stade d'érythroblaste acidophile (3 cas de J. BERNARD et 3 cas de CATHIE).

Des altérations morphologiques érythroblastiques ont été signalées par certains auteurs (19-27) mais n'ont pas été retrouvées par J. BERNARD. Il s'agit de noyaux flous irréguliers, de chromatine en grains fins, de cytoplasme plus ou moins disparu et de noyaux isolés.

Dans la majorité des cas les caractères de la lignée érythroblastique restent invariables dans les différents secteurs médullaires et pendant toute la durée de la maladie, cependant :

- d'une part la richesse érythroblastique peut-être différente d'un territoire médullaire à l'autre à un moment donné.

- d'autre part, le type de désordre médullaire peut se modifier en cours d'évolution. Différentes variations ont pu être observées :

  - soit que le stade d'arrêt de la maturation se modifie (15)

  - soit que la moelle montre à certaines périodes un arrêt de la maturation (type II ou III) et à d'autres, une hypoplasie globale (type I) : 2 cas de la littérature et 4 cas de J. BERNARD.

  - Dans le cas de la première observation de RAVAILLE, un myélogramme pratiqué à l'âge de 3 mois se montre sensiblement normal alors que l'anémie est frappante depuis 2 mois, autour de 2 000 000. Il existe à ce moment une formule de régénération importante tant pour la série rouge que pour la série blanche. Un nouveau myélogramme est pratiqué à 7 mois $\frac{1}{2}$ devant cette anémie qui persiste et c'est seulement à ce moment qu'apparait le déficit à 2 % d'érythroblastes dans la moelle sternale. Les ponctions médullaires au niveau du tibia et de la crête iliaque confirment l'érythroblastopénie isolée.

Une lymphocytose médullaire constatée par GASSER, CATHIE, LELONG, REVOL a été retrouvée chez les malades de RAVAILLE.

Cette diversité des myélogrammes avec certains aspects trompeurs donne une valeur toute particulière à la réticulocytopénie qui est un élément majeur de la maladie et permet d'y rattacher les formes à moelle riche ou normale. Elle est habituellement très importante, atteignant souvent des chiffres de l'ordre d'un pour mille hématies. Elle se retrouve en général au cours des examens successifs, toutefois, la réticulocytose sanguine peut atteindre transitoirement des niveaux de 2 à 3 % qui restent pathologiques en valeur absolue étant donnée l'importance de l'anémie.

Il faut signaler enfin que les tests d'hémostase ne sont pas perturbés.

BIOCHIMIE

Les résultats des autres investigations viennent confirmer que le trouble de la production érythrocytaire est peu près isolé.

- La bilirubinémie est normale.

- De même que le stercobilinogène fécal.

- La mesure de la durée de vie des hématies en autotransfusion n'est en pratique réalisable qu'à l'occasion d'une rémission thérapeutique et est surtout interessante dans les semaines suivant l'arrêt du traitement.

- La survie des hématies a été trouvée normale, calculée soit avec 51 Cr (2 cas de BRUNECKY et KLEMENTOVA) soit par l'estimation beaucoup moins précise de la chute quotidienne du taux de l'hémoglobine pendant le mois suivant une transfusion (10).

- Dans 1 cas de RAVAILLE, une exploration par le chrome radioactif a été pratiquée au milieu d'une phase de rémission satisfaisante obtenue avec la Corticothérapie. La durée de vie des hématies est légèrement raccourcie. Pendant l'exploration, l'hématocrite n'a pas varié, ce qui signifie que la production est égale à la destruction. Il existe donc une insuffisance medullaire relative. De plus, il semble pour cet auteur que la diminution de la durée de vie soit due à un défaut globulaire se traduisant par une fragilité anormale de l'hématie.

L'étude du fer a donné lieu à d'autres recherches.

- Le taux du fer sérique avant transfusion est normal.

- Les tests au fer radioactif (Fe 59) ont été particulièrement étudiés par DECHAMPS, LAMBRECHT, BUELENS, DENYS : après injection intra-veineuse de transferrine marquée, ils ont noté chez leur patient : la vitesse de disparition du fer du plasma, le renouvellement du fer plasmatique et le taux d'incorporation du fer radioactif dans les globules rouges.

o Chez le sujet normal, la radioactivité conférée au plasma par l'injection de fer radioactif diminue de 50 % en 90 minutes environ. Ceci signifie que la moitié de la totalité du fer contenu dans le plasma à un moment donné, se renouvelle en 90 minutes. La sidérémie reste cependant constante car cette disparition est compensée par un apport de fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine, du fer médullaire labile et dans une certaine mesure, des réserves de l'organisme et du tube digestif. Chez le malade, la réduction de 50 % n'a été atteinte qu'après 210 minutes.

° On peut calculer d'après le résultat obtenu, en valeur absolue, la quantité de fer qui se trouve renouvelée dans le plasma en un temps déterminé. Cette quantité est exprinée en gammas par Kg de poids et par jour. Le chiffre obtenu chez le malade était de 950 γ/Kg/jour, valeur supérieure à la normale qui se situe entre 310 et 390 γ/Kg/jour.

° Chez les sujets normaux, le fer radioactif est décelable dans les globules circulants deux jours après son administration. Ensuite, la radioactivité globulaire augmente progressivement pour atteindre un maximum vers le 10 ème jour. A ce moment, 75 à 95 % de la dose injectée se trouve incorporé dans les érythrocytes. Chez le malade étudié, cette incorporation n'atteignait que 3,31 %, ce qui rejoint les résultats obtenus par J. BERNARD qui avait trouvé une incorporation globulaire nulle et une accumulation de fer marqué dans les réserves.

° L'explication fournie par les auteurs est la suivante :

La diminution de la vitesse de disparition du fer du plasma est due d'abord au taux élevé de la sidérémie (transfusions préalables) ensuite à l'augmentation du volume plasmatique enfin au ralentissement de l'érythropoëèse.

Ce ralentissement est encore responsable du taux d'incorporation du Fe 59 dans les globules rouges, excessivement bas.

La quantité de fer plasmatique renouvelée chaque jour a par contre été trouvée élevée comme elle peut l'être dans les anémies aplasiques et hypoplastiques de l'adulte. Elle est dans les conditions physiologiques, sous la dépendance de deux facteurs :

- Les besoins qui découlent directement de l'importance de l'érythropoïèse.
- L'importance des échanges entre le fer plasmatique et le fer médullaire.

Il s'y ajoute dans certaines conditions pathologiques, un troisième facteur :

- l'importance des échanges entre le fer plasmatique et le fer de réserve qui devient grande en cas d'hémochromatose comme le prouve l'augmentation de la radioactivité mesurée au niveau du foie chez ces sujets après injection de fer radioactif. Chez les sujets normaux, celle-ci reste à peu de choses près égale à celle du sang circulant. Etant donné que le facteur principal qui normalement préside du remplacement du fer plastique, c'est à dire l'élaboration des érythrocytes est déficient, l'intensification de ce processus ne peut que traduire une accélération des échanges entre le fer plasmatique d'une part, le fer médullaire et le fer de réserve d'autre part.

- Notons enfin que la recherche de sidéroblastes s'est montrée négative pour les malades de J. BERNARD chez lesquels elle a été effectuée.

Les dosages d'érythropoiétine effectués par certains auteurs montrent sauf dans un cas, des taux élevés comparables à ceux constatés au cours d'anémies d'autres origines, de même intensité.

La résistance osmotique est normale.

Les tests de COOMBS direct et indirect sont négatifs.

Il n'y a pas de carence :

- en Vitamine B 12 : la Vit B12 sérique de 4 cas de DIAMOND est normale ou haute.

- Ni en acide folique : après charge en histidine de deux patients de DIAMOND, il n'y avait pas d'élévation urinaire de l'acide forminio-glutamique.

DIAGNOSTIC

Comment se situe l'anémie de BLACKFAN DIAMOND au sein des autres aplasies et anémies hypoplasiques de l'enfance ?

Le tableau suivant, emprunté à SMITH permet de l'envisager.

Anémies hypoplasiques (globules rouges uniquement)

1° - Idiopathique.

- congénitale : anémie arégénérative chronique de BLACKFAN DIAMOND.

2° - Acquises

- infectieuses, toxiques, allergiques, immunes.
- crises aplasiques des syndrômes hémolytiques.
- après multiples transfusions.
- Diverses.

Anémies Aplastiques (Pancytopénies sévères)

1° - Idiopathiques

- Congénitales
  - ° avec malformations : syndrôme de FANCONI
  - ° sans malformations : type ESTREN-DAMESHEK
- non congénitales et sans malformations.

2° - Acquises

- médicamenteuses
- chimiques
- dues aux rayons X
- diverses (infections, hypersplénisme etc...)

Le diagnostic d'anémie de BLACKFAN DIAMOND est en général facile ; il faut pourtant parfois discuter :

- les érythroblastopénies aigues en particulier lorsqu'elles surviennent au cours d'un état hémolytique chronique pouvant prêter à confusion. Les circonstances d'apparition et la brièveté du trouble médullaire permettent en général aisément la distinction.

- La maladie de FANCONI, dans ses formes caractéristiques est facilement reconnue par :

- l'âge plus tardif du début,
- l'atteinte des trois lignées,
- la pigmentation cutanée,
- les malformations associées,
- le caractère familial.

Toutefois, certaines formes à début précoce, touchant initialement surtout la lignée rouge, peuvent poser des problèmes difficiles. Certaines observations ne peuvent être classées avec certitude ni dans l'un, ni dans l'autre groupe.

- Certaines anémies hypochromes, hypersidéréniques, accompagnées de réticulocytopénie profonde (observation de J. BERNARD) peuvent, après transfusion, être apparemment normochromes et difficiles à distinguer d'une maladie de BLACKFAN DIAMOND avec début d'hémosidérose. Le diagnostic repose sur la constatation d'un certain nombre d'hématies franchement hypochromes qui sont les propres hématies du malade.

- Le diagnostic d'anémie de BLACKFAN DIAMOND risque d'être méconnu dans deux circonstances :

- d'abord en l'absence de numérations répétées et valables des réticulocytes, ceci surtout dans le cas ou l'hypoplasie érythroblastique médullaire est modérée ou absente.

- Ensuite, lorsqu'une corticothérapie a été entreprise avant que l'on ait pratiqué les examens hématologiques complets.

TRAITEMENT PAR LES TRANSFUSIONS

Leur fréquence et leur abondance sont variablesmais, en moyenne, des transfusions sont nécessaires toutes les 4 à 8 semaines.

Le taux optimum auquel il convient de maintenir les globules rouges est un problème important.

- Certains ont conseillé, étant donnés la bonne tolérance habituelle de l'anémie et l'inconvénient des transfusions de ne pas dépasser un chiffre de l'ordre de 2 000 000.

- J. BERNARD préfère pourtant, pour éviter les éventuelles conséquences d'une anoxie prolongée et garder une certaine marge de sécurité, maintenir les enfants à des chiffres compris entre 2 500 000 et 3 000 000 de globules rouges. Les transfusions doivent être relativement rapporchées et moyennement abondantes.

Habituellement, les besoins en sang sont très réguliers, cependant il n'en est pas toujours ainsi, l'évolution pouvant être plus capricieuse avec de longues périodes où le taux d'hémoglobine reste stable à un chiffre acceptable (31) REVOL et BOTHIER ont observé un rythme de transfusions variable avec le moment de la maladie ; à des périodes de transfusions fréquentes, peuvent succéder des périodes où celles-ci ne sont pas indispensables. DECHAMPS et COLL parlent d'une évolution par paliers : les valeurs érythrocytaires se situant le plus souvent entre 1 500 000 et 3 000 000, l'anémie se stabilise durant tout un temps à un palier propre au cas. Toutefois, et sans cause apparente, des périodes d'aggravation surviennent, qui rendent le recours aux transfusions impératif. Dans leur observation, ce palier persista longtemps aux environs de 1 900 000 globules rouges.

La tolérance immédiate à des transfusions abondantes et répétées est remarquable :

- DIAMOND et COLL l'ont soulignée ainsi que l'absence d'iso-anticorps anti-hématies, même chez des malades ayant reçu 300 à 400 transfusions.

- J. BERNARD n'a observé aucun accident hémolytique. Parmi les Polytransfusés, il a retrouvé dans un cas seulement des agglutinines irrégulières accompagnées de leuco-agglutinines et de thrombo-agglutinines chaudes et chez un autre enfant, des leuco agglutinines isolées.

La tolérance à longue échéance est beaucoup moins bonne et l'hémochromatose représente le danger essentiel de ce traitement. Il est difficile d'avoir une idée statistique sur sa fréquence et sa rapidité d'apparition car beaucoup d'auteurs sont imprécis sur ce point.

- DIAMOND et COLL signalent chez tous les malades transfusés pendant plus de cinq ans l'existence d'une hémosidérose avec cirrhose. De plus, dans quatre cas sur onze existaient une leucopénie et une thrombopénie évoquant un hypersplénisme.

- Sur quatorze cas de J. BERNARD, six malades ont reçu plus de deux litres de sang ; dans quatre cas, il existait des signes indiscutables d'hémochromatose :

Chez un de ces enfants, il a été d'abord observé une leuco-neutropénie ; ensuite sont apparues des manifestations cliniques d'hypothyroïdie confirmées biologiquement et corrigées par l'opothérapie substitutive. A 10 ans, cet enfant avait reçu 75 litres de sang environ et présentait un tableau typique d'hémochromatose avec pigmentation cutanée, hépatosplénomégalie, cardiomégalie. L'auteur pense que cette hypothyroïdie doive être rapportée à une sidérose thyroïdienne, aucune preuve n'ayant été apportée d'atteinte hypophysaire.

Dans un cas existait une diarrhée avec troubles de la digestion des graisses ayant fait évoquer une insuffisance pancréatique externe par hémochromatose. Cette éventualité avait été considérée par SHELDON comme fréquente mais elle a été ultérieurement minimisée.

Chez le dernier des 6 malades, il n'existait pas de signes cliniques d'hémochromatose mais l'examen histologique n'a pas été pratiqué.

- REVOL et BOTHIER chez trois malades abondamment transfusés n'ont observé qu'une élévation du fer sérique sans stigmates cliniques d'hémochromatose.

- DIAMOND et COLL soulignent chez leurs quatre malades ayant dépassé sans rémission spontanée l'âge de 14 ans, l'absence de développement des caractères sexuels secondaires. Il est difficile de préciser si ce retard est d'origine hypophysaire ou gonadique mais il est très probable que l'hémochromatose en soit responsable.

TRAITEMENT PAR LA CORTICOTHERAPIE

Après l'observation publiée par GASSER en 1951, plusieurs auteurs ont rapporté les résultats obtenus dans l'anémie de BLACKFAN DIAMOND par les Corticoïdes.

Il est difficile d'évaluer la proportion des cas ayant réagi favorablement car :

- les bons résultats sont publiés plus volontiers que les échecs
- un certain nombre de ceux-ci ont peut-être été dus à une posologie insuffisante ou à la trop grande brièveté du traitement.

Il est possible d'en avoir une idée en considérant les résultats suivants :

- Pour ALLEN et DIAMOND, 12 des 22 malades soumis à la Corticothérapie ont été très améliorés.

- Dans la série de J. BERNARD (10 cas), il a été observé : cinq résultats favorables, trois améliorations partielles, deux échecs.

- Sont à signaler aussi : deux bons cas de SUNDAL, un cas de FISHER et ALLEN, de WALLMAN et VAN ZEBEN, de GASSER, de CALVERT et ROBSON, deux cas de REVOL et COLL, un des deux cas de FONTAN et COLL.

- Parmi les publications ultérieures, on trouve : un bon résultat de DECHAMPS et COLL, un de RUHRMANN, un de RAVAILLE lequel fut obtenu par un traitement associant Corticoïdes et Androgènes. REVOL et BOTHIER ont observé un résu tat partiel (épuisement de l'effet après 6 ans de traitement), un bon résultat, un échec (chez un malade adulte)

L'analyse des observations permet d'envisager certains facteurs conditionnant l'efficacité du traitement.

- Le délai qui sépare le début du traitement du début de la maladie semble être un élement important.

- Dans les observations d'ALLEN et DIAMOND :

  - S'il est au plus égal à 3 mois, tous les enfants répondent au traitement.
  - S'il est compris entre 4 mois et 1 an, la proportion des réponses favorables obtenues est de 4 sur 6

- Elle est de 1 sur 3 pour un délai allant de 1 à 3 ans.

- Au délà d'une durée de 3 ans aucun des 6 malades n'est amélioré par le traitement.

Pourtant, on trouve dans la littérature, plusieurs observations d'effet favorable de la Corticothérapie entreprise plus de 3 ans après le début de la maladie : dans la série de J. BERNARD, un enfant a été très amélioré par un traitement commencé après 4 ans d'évolution.

On peut penser que l'hémochromatose est responsable au moins en partie de l'échec des thérapeutiques tardives (6).

- Le sexe n'a aucune influence sur la sensibilité du traitement.

- Le caractère familial de l'affection serait un élément défavorable selon ALLEN et DIAMOND puisqu'aucun de leurs cas familiaux n'a été sensible aux Corticoïdes. Cependant, dans la série de J. BERNARD, deux enfants de la même fratrie ont répondu à la Corticothérapie, il en va de même pour l'un des frères des observations de RAVAILLE, le recul n'étant pas suffisant pour juger les résultats chez l'autre.

- La nature du trouble de l'érythropoïèse ne semble pas jouer un rôle dans la sensibilité aux Corticoïdes. J. BERNARD a obtenu des réponses favorables chez des enfants présentant chacune des trois variétés de myélogramme décrites. Dans la littérature, des effets positifs ont été observés aussi bien dans les cas avec érythroblastopénie globale que dans ceux avec arrêt de maturation. Accessoirement, DIAMOND et COLL ont noté que le pourcentage des érythroblastes dans la moelle est de 3,9 % en moyenne dans le groupe qui a répondu au traitement contre 2,8 % dans le second groupe n'ayant pas réagi.

- La nature des produits utilisés (A C T H, Cortisone, Hydrocortisone, Prednisone, fluoro-hydroxy-Prednisolone) ne paraît pas intervenir dans les résultats si l'on compare leur posologie en fonction de l'activité respective des produits.

- Par contre, la posologie et la durée du traitement d'attaque sont importants à considérer. Les doses nécessaires sont très variables d'un sujet à l'autre, parfois très élevées (1 à 4,5 mg/Kg/24 heures). J. BERNARD a remarqué dans l'une de ses observations l'existence d'un seuil qu'il fallait franchir ; une dose quotidienne de 2 mg/Kg était inefficace alors qu'un excellent résultat était obtenu avec une dose double.

- La survenue d'une crise réticulocytaire constitue l'un des meilleurs critères d'efficacité, manifeste en moyenne 8 jours après le début du traitement, parfois plus tôt, parfois plus tard.
Après cette crise de brève durée, le taux des réticulocytes décroit et se stabilise aux environs de 1 % en général.
Dans certaines observations de la littérature, la crise réticulocytaire semble avoir été très discrète (18).
Par ailleurs, les malades de DIAMOND ayant réagi, présentent une chute de leur taux de réticulocytes à l'arrêt du traitement qui retourne aux chiffres antérieurs mais, s'il y a une bonne première rémission thérapeutique, les autres tentatives de traitement par les Corticoïdes seront suivies de succès.

- Les effets du traitement sur le myélogramme sont variables :

- Un équilibre normal des érythroblastes médullaires a été constaté par J. BERNARD peu de jours après la survenue de la crise réticulocytaire.

- Cependant, même en cas d'action favorable :

  - Il peut ne pas se modifier (VAN ZEBEN)
  - Ou continuer à présenter d'importantes anomalies : soit érythroblastopénie (11-18) soit arrêt de la maturation (15)
  - Il peut exister une discordance entre les moelles iliaque, épineuse et sternale comme dans un cas de REVOL et un cas de RAVAILLE.

- Dans une observation de J. BERNARD, la comparaison des épreuves au FE 59 avant et pendant la Corticothérapie a montré l'effet remarquable de celle-ci sur l'érythropoïèse : augmentation du pourcentage d'incorporation globulaire, diminution des réserves, courbes externes normales. L'auteur pense qu'une telle exploration permettrait dans les cas douteux de juger avec précision de l'utilité de la poursuite du traitement.

- Enfin, le principal critère d'efficacité des Corticoïdes est bien entendu le retour à un chiffre d'hématies satisfaisant, se maintenant en l'absence de transfusions sanguines. Cette action devient manifeste 4 à 6 semaines après l'institution du traitement d'attaque, délai pendant lequel il convient de maintenir celui-ci, avant de conclure à son échec.

- Il faut ensuite diminuer progressivement la dose quotidienne lorsqu'une action favorable a été obtenue jusqu'à atteindre la dose minima maintenant une érythropoïèse satisfaisante. Elle est toujours faible, parfois très petite : 5 mg de Prednisone par semaine dans 1 cas d'AILEN et DIAMOND, 1 mg par jour dans

deux cas de J. BERNARD. En tous cas, il importe de souligner qu'elle est sans relation avec la dose d'attaque.

Il semble qu'en cas de réponse favorable, le traitement d'attaque puisse être interrompu et repris ensuite avec succès. Dans l'observation publiée par RAVAILLE où la Corticothérapie s'est montrée efficace, un chiffre de 4 730 000 globules rouges étant atteint sans transfusion en un mois, le traitement fût arrêté à ce moment en raison d'une épidémie d'oreillons dans le Service. On assista alors à une chute du nombre des érythrocytes. Les doses d'attaque furent reprises ensuite avec succès, puis bientôt réduites.

A l'heure actuelle, il semble raisonnable de poursuivre le traitement d'entretien de manière permanente jusqu'à l'éventuelle survenue d'une guérison spontanée. Une observation insuffisante dans le temps et dans le nombre impose cette attitude.

- Une interruption du traitement pendant quelques semaines chaque année permettra de ne pas méconnaître une guérison spontanée.

- Parmi les 12 malades d'ALLEN et DIAMOND ayant répondu aux Corticoïdes trois ont eu une rémission spontanée ayant permis l'arrêt du traitement.

En pratique, pour J. BERNARD, la conduite thérapeutique paraît devoir être la suivante :

- Traitement d'attaque entrepris le plus tôt possible à la dose de 3 mg/Kg/jour de Prednisone.

- Si l'étude répétée du taux des réticulocytes et du chiffre d'hémoglobine ne montre pas une action favorable au bout de deux semaines, passage à une dose de 5 mg/Kg/jour.

- Poursuivre ce traitement pendant 3 semaines avant de conclure à un échec éventuel en gardant cette dose.

- En cas d'action favorable, diminution rapide puis progressive de la dose quotidienne jusqu'à la dose minima nécessaire pour maintenir le chiffre d'hémoglobine au dessus de 10 gr en l'absence de toute transfusion.

La Corticothérapie offre bien entendu des risques :

- non seulement au cours des fortes doses du traitement d'attaque : l'un des enfants de J. BERNARD est mort d'une pneumonie aigue.

- mais aussi au cours du traitement d'entretien prolongé indéfiniment même à dose minime.

En particulier, inconvénient sur le développement statural ; elle peut entraîner un arrêt de croissance qui fut particulièrement net dans une observation de REVOL et BOTHIER. La suppression de la médication a d'ailleurs, au bout de quelques mois, permis une reprise subnormale de la croissance avec développement progressif des caractères sexuels secondaires. Pour éviter cet inconvénient, ALLEN et DIAMOND conseillent un traitement discontinu 2 ou 3 jours par semaine.

Quatre malades traités par ces cures discontinues ont un âge osseux et une taille normaux.

REVOL et BOTHIER ont également observé, chez le même enfant des accidents nerveux. Après 6 ans de traitement cortisonique sont apparues des crises comitiales sévères qui n'étaient sans doute pas sous la dépendance directe de la Corticothérapie mais celle-ci les a aggravées et sa suppression a considérablement ralenti le rythme des crises.

Enfin, chez ce même malade, l'heureux effet de la Corticothérapie sur l'anémie s'est épuisé au bout de 6 ans, celle-ci se reproduisant et obligeant à envisager d'autres thérapeutiques. Un essai de reprise du traitement s'est soldé par un échec.

Quoi qu'il en soit, les dangers auxquels exposent les autres attitudes thérapeutiques : danger anémique par absence de transfusions, danger d'hémochromatose par la répétition de celles-ci sont beaucoup plus grands que ceux des Cortisoniques et il semble permis d'accepter leurs risques dans les cas au moins où il permettant d'éviter les transfusions.

Pourtant, tous les auteurs ne sont pas d'accord. En raison de la bonne tolérance des transfusions et des inconvénients indiscutables de la Corticothérapie prolongée chez le jeune enfant observés par REVOL et BOTHIER, ceux-ci se sont contentés des seules transfusions après échec des Androgènes dans un de leurs cas, à l'exclusion de tout corticoïde.

AUTRES TRAITEMENTS

- Différentes thérapeutiques ont été utilisées sans aucun résultat appréciable :

  - Vitamine B 12
  - Acide folique
  - Vitamine B 2
  - Vitamine B 6
  - Vitamine PP

- J. BERNARD a essayé en vain, dans l'espoir d'apporter une substance plasmatique manquante :

  - L'exsanguino transfusion
  - Le plasma de polyglobuliques.

La thérapeutique martiale est non seulement inutile mais néfaste et doit être formellement proscrite.

L'usage des sels de Cobalt dont le bon effet avait été signalé initialement par FOUNTAIN et DALES, est déconseillé en raison de ses dangers par SMITH. STURGEON s'en sert en dernier ressort lorsque, successivement, les Corticoïdes et la splénectomie n'ont eu aucun effet. Il préconise le chlorure de Cobalt, donné par voie orale à la dose d'environ 2 mg/Kg/24 heures pendant 3 mois, mais il ne considère pas avec optimisme ses résultats à distance.

La Méthyltestostérone qui a donné, associée aux Corticoïdes de bonnes rémissions hématologiques à 7 enfants atteints de pancytopénie congénitale avec hypoplasie médullaire, avec malformations (syndrôme de FANCONI) ou sans malformations, entre les mains de DIAMOND et SHAHIDI n'a donné aucun résultat sur l'anémie hypoplastique congénitale d'après ALLEN et DIAMOND.

Pour REVOL et BOTHIER, les androgènes paraissent non seulement n'avoir aucun effet sur l'évolution de l'érythroblastopénie, mais comporter des inconvénients. Parmi ceux-ci, l'effet virilisant est le moins négligeable.

Par contre, le Méthyl androstène diol a été utilisé par RAVAILLE dans 1 cas en complément de la corticothérapie, comme adjuvant du traitement de stimulation de l'érythropoïèse et pour favoriser la croissance, Les doses étaient de

deux injections hebdomadaires de 25 mg pendant cinq mois puis une injection chaque semaine durant 4 mois. Ensuite, les injections ont été remplacées par un suppositoire de propionate d'Androsténédiol de 50 mg tous les 10 jours. Ce traitement a été bien supporté et le malade n'a jamais présenté le moindre signe de virilisation. Dans le cas du second enfant, frère au précédent, publié par cet auteur, seul un traitement cortisonique a été entrepris de façon à reconnaître les mérites respectifs des deux thérapeutiques dans l'obtention de la rémission constatée chez le premier et a pouvoir comparer les deux évolutions.

Le Citrate de Diéthyl-ammonio-éthoxy-(carbonyl.3)-pyridine (Euclidan) a été utilisé chez deux malades par REVOL et BOTHIER. Il semble apporter une petite amélioration qui se manifeste par l'espacement des transfusions. Ce n'est qu'une impression car l'essai est récent.

La splénectomie est le plus souvent inefficace et aucune rémission n'a été signalée dans ses suites immédiates.

° Dans un cas de J. BERNARD ou cette intervention a été effectuée, l'évolution de la maladie n'a en rien été modifiée.

° Elle fut un échec chez deux malades de REVOL et BOTHIER, le taux des globules rouges n'en ayant tiré aucun bénéfice.

° DIAMOND et COLL ainsi que J. BERNARD pensent que la splénectomie n'est indiquée que dans les cas d'hypersplénisme important secondaire à l'hémochromatose. Elle doit être rejetée dans les autres cas étant donné le risque infectieux supplémentaire qu'elle semble faire courir (3 des 8 malades splénectomisés de DIAMOND et COLL sont morts de surinfection.)

° Tout en signalant le danger que représente la gravité évolutive des infections chez les splénectomisés, SMITH est beaucoup plus large dans ses indications et rejoint STURGEON pour la proposer lorsque les Corticoïdes n'ont donné aucun résultat. Quant à ses conséquences, il écrit "quoique la majorité des cas ne soit pas améliorée par la splénectomie, la condition clinique ne s'en trouve pas aggravée".
Les quatre splénectomies que STURGEON a fait effectuer et les deux de SMITH n'ont d'ailleurs eu aucun effet sur l'érythropoïèse.

Signalons enfin le cas particulier d'un malade de DIAMOND rapporté par AUZEPY et BOIVIN en 1962 ; ce malade ayant reçu plus de 400 transfusions entre 2 mois et 14 ans $\frac{1}{2}$ a eu une greffe de moelle maternelle après irradiation corporelle totale. Or dix mois après, il vivait en bon état clinique sans transfusions avec une hémoglobine à 13 g % et son squelette se reminéralisait.

PRONOSTIC

Certains éléments ont été étudiés auparavant tels les complications liées aux transfusions répétées et les modifications évolutives considérables apportées par la Corticothérapie lorsqu'elle est efficace. Il est nécessaire d'envisager maintenant le retentissement staturo pondéral de la maladie, les conditions de survenue des rémissions spontanées et les causes de mortalité.

Le retentissement staturo-pondéral et osseux.

Un retard de développement staturo pondéral très important parfois, est constaté chez un certain nombre d'enfants. Il reconnait pour causes trois éléments souvent intriqués : la maladie elle-même, l'hémochromatose, la corticothérapie, cette dernière devant être particulièrement incriminée lorsqu'il existe un retard statural isolé.

Chez 6 des 14 malades de J. BERNARD a été constatée une hypotrophie liée :

- à la maladie dans deux cas
- initialement à la maladie puis à l'hémochromatose dans deux cas
- à la corticothérapie dans deux cas.

Les nourrissons des observations de RAVAILLE sont hypotrophiques avant tout traitement.

Des anomalies osseuses de trois ordres peuvent être observées :

- opacités linéaires métaphysaires témoignant du retentissement de l'anémie sur l'ossification.

- ostéoporose parfois intense et compliquée de tassements vertébraux, constatée chez les malades polytransfusés et attribuée par DIAMOND et COLL à l'hémochromatose.

- retard de l'âge osseux enfin, également constaté chez les sujets polytransfusés.

Les rémissions spontanées :

L'une des caractéristiques de la maladie, est la possibilité de rémissions spontanées.

L'âge de survenue est extrêmement variable :

- entre 1 an $\frac{1}{2}$ et 14 ans $\frac{1}{2}$ pour les sept malades de BURGERT
- à 6 ans $\frac{1}{2}$ pour un malade de GASSER
- entre 3 ans et 11 ans 4 mois pour 3 malades de J. BERNARD
- à 2 ans 3 mois pour le malade de RAVAILLE.

Les observations dans lesquelles la rémission est survenue soit à un très jeune âge (moins de deux ans) soit après une courte évolution (moins d'un an après le début) posent un problème nosologique. Il semble cependant difficile de les exclure du cadre de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND lorsque les autres critères sont présents (6).

On ne retrouve aucun facteur déterminant dans la survenue de ces rémissions et le rôle, jadis soupçonné de la puberté ne s'est pas trouvé confirmé.

Leur fréquence statistique est impossible à indiquer, beaucoup d'enfants étant en cours d'évolution et d'âge peu avancé lors de la publication des observations.

Parmi les 30 malades de DIAMOND et COLL, 3 ont dépassé l'âge de 15 ans sans avoir de rémission.

Les modalités de survenue de celle-ci sont variables : tantôt les transfusions sont progressivement espacées, tantôt au contraire c'est assez brusquement qu'elles peuvent être cessées alors que leur rythme était inchangé dans les mois précédents. Dans le cas du malade de RAVAILLE, le traitement par les Corticoïdes a été suspendu accidentellement, la famille comprenant mal les risques évolutifs, on ayant ainsi décidé , pour éviter de soumettre l'enfant à de nouvelles hospitalisations. Un contrôle pratiqué près de deux ans après l'arrêt du traitement a montré que la rémission persistait.

- Celle-ci est dans la quasi totalité des cas définitive mais, DIAMOND et COLL signalent chez un malade, la reprise du syndrome après deux ans de rémission totale.

Il est impossible d'établir le moindre rapport entre l'âge de début de la maladie, le type de myélogramme rencontré d'une part et la rapidité de survenue ainsi que la qualité des rémissions éventuelles d'autre part.

Les causes de mortalités :

Parmi les différentes causes de mort relevées dans la littérature, les plus fréquentes sont : l'hémochromatose hépatique, les surinfections favorisées par la splénectomie, l'abandon des transfusions.

Sur 68 observations étudiées par J. BERNARD et COLL, 13 ont eu une évolution fatale. Les causes de mort étaient :

- Dans 4 cas, une surinfection (dont 3 cas après splénectomie)
- Dans 5 cas, l'hémochromatose
- Dans 1 cas l'abandon des transfusions
- Dans 3 cas des affections indépendantes.

Parmi les 14 malades de J. BERNARD, 4 sont morts, le décès était dû :

- Dans 2 cas à l'abandon des transfusions
- Dans 1 cas aux conséquences indirectes d'un accident transfusionnel (souillure par escherichia Coli)
- Dans 1 cas à une pneumopathie aigue apparue sous Corticothérapie.

La Corticothérapie, si elle n'est pas dépourvue d'inconvénients représente un progrès thérapeutique important en permettant d'éliminer lorsqu'elle est efficace deux des causes majeures de mortalité : l"hémochromatose et l'abandon des transfusions (6).

Pourtant, malgré également les rémissions plus nombreuses qui lui sont attribuées à juste titre, qu'elle soit utilisée seule ou en association à des transfusions bien moins fréquentes (25) des échecs subsistent. Ces échecs sont peut-être en rapport avec la physiopathologie de cette maladie qui reste toujours aussi mystérieuse.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'anémie de BLACKFAN DIAMOND est totalement inconnue et seules sont permises diverses hypothèses inspirées par des données cliniques, biologiques et thérapeutiques.

On a remarqué tout d'abord les similitudes existant entre l'anémie de BLACKFAN DIAMOND et l'anémie d'origine thymique : mêmes caractères hématologiques, même influence de la Corticothérapie dans certains cas, mais, la recherche d'une tumeur thymique s'est toujours soldée par un échec dans l'anémie de BLACKFAN DIAMOND.

Plus importants sont à considérer :

- L'INCIDENCE FAMILIALE DE LA MALADIE qui reste faible mais cependant plus importante que ne l'impliquerait le hasard, témoins les 8 observations relevées dans la littérature qui concernent des cas d'anémie hypoplastique survenus chez deux malades d'une même fratrie. Si l'on joint à cette notion, celle du début, très précoce de l'affection, et celle de l'air de famille présenté par ces petits malades (signalé par CATHIE en 1950) il est permis d'évoquer avec DIAMOND et COLL l'existence d'une anomalie génétique ; son mode de transmission restant des plus obscurs.

- DES TROUBLES DU METABOLISME DU TRYPTOPHANE

ALTMAN et MILLER en 1953 ont attiré l'attention sur la présence de l'acide anthranilique dans les urines de nourrissons atteints d'anémie hypoplastique du type BLACKFAN DIAMOND. L'épreuve de charge en tryptophanne chez ces enfants entraîne une élimination accrue de l'acide anthranilique et des autres métabolites intermédiaires de cet acide aminé, Ce trouble n'est pas constant : il n'a été retrouvé que dans la moitié des cas par DIAMOND et COLL, et n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs : VARADI et GORDON, VAN ZEBEN et VAN LOO, BRUNECKY et KLEMENTOVA. Par contre, il est signalé dans d'autres observations (15-21 - 23 - 30).

MARVER retrouve chez la mère d'un de ses malades, normale cliniquement, une élimination élevée d'acide anthranilique après charge en tryptophane.

SMITH et COLL dans la moitié de leurs cas soumis à une épreuve de charge constatent une élévation dans l'urine des métabolites du tryptophane.

En pathologie animale, le régime carencé en Vitamine B 6 permet d'obtenir constamment une anémie hypoplastique avec atteinte des trois lignées. En pathologie humaine, le rôle de la carence en pyridoxine dans certaines anémies hypoplastiques reste encore très mal connu.

JEUNE rapporte une élimination élevée d'acide anthranilique dans une pancytopénie et cet auteur constate que l'administration de Vitamine B6 atténue l'anémie et fait cesser cette élimination urinaire avec rechute à chaque tentative d'arrêt thérapeutique.

Dans des cas de leucémie, cette anomalie du métabolisme du tryptophane est retrouvée par CHIZHOVA et IVANOVA.

La persistance de l'élimination d'acide anthranilique sous corticothérapie efficace a été retrouvée par PEARSON et COHE dans l'anémie de BLACKFAN DIAMOND alors que FONTAN et COLL ont au contraire signalé sa disparition.

Ces faits conduisent à étudier le métabolisme du tryptophane et à tenter de trouver une explication aux phénomènes observés.

LE TRYPTOPHANE est un acide aminé essentiel chez l'homme mais son caractère indispensable ne paraît cependant pas absolu. Les connaissances actuelles lui reconnaissent trois voies métaboliques principales :

I.La voie métabolique modifiant la structure indolique. Ce processus de dégradation conduit à des dérivés de la série pyridinique dont les principaux représentants sont : l'acide nicotique et son amide, la nicotinamide ou Vitamine PP.

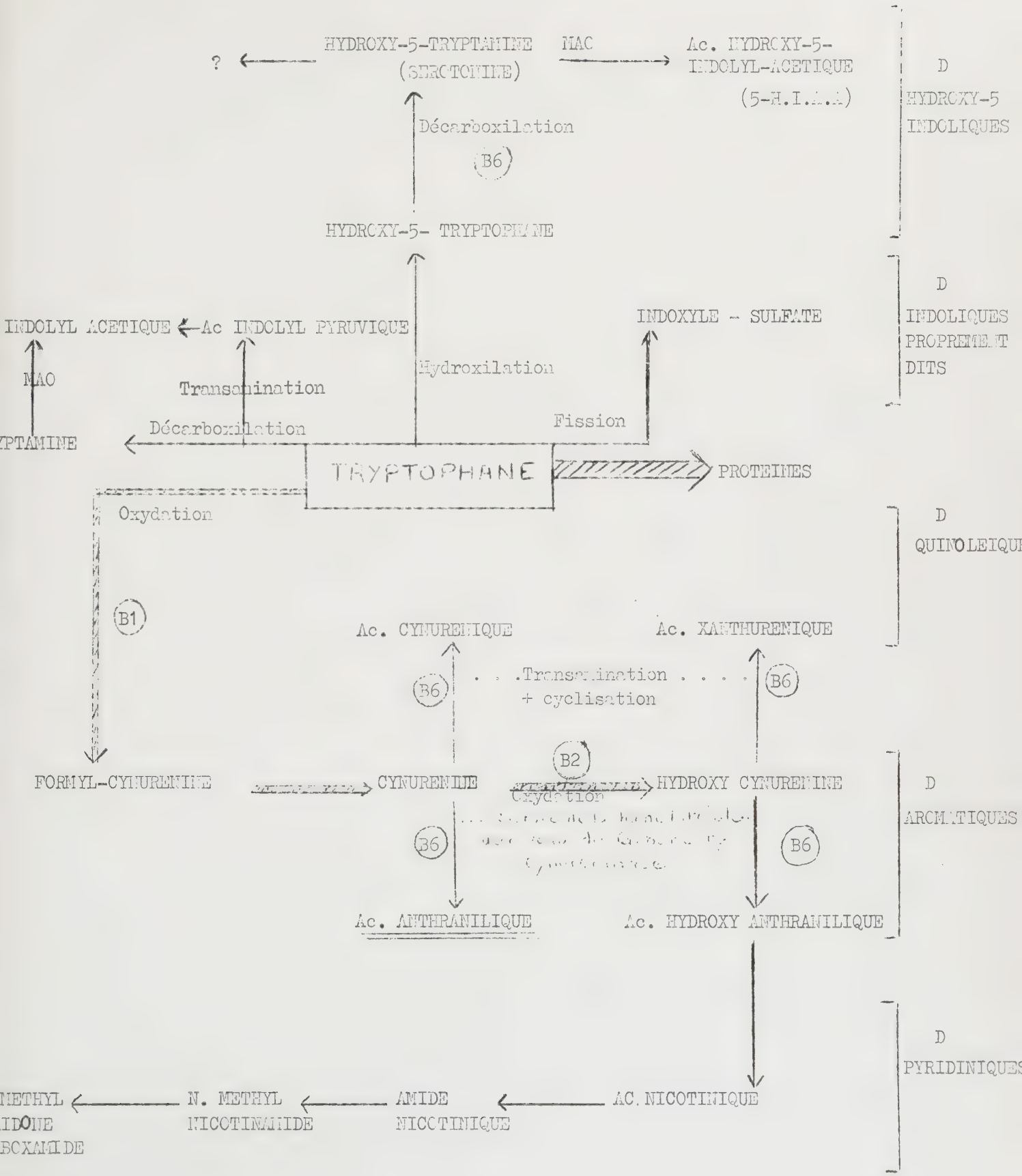
- La rupture de la molécule du tryptophane au niveau du cycle Pyrrolique, sous l'influence d'une tryptophane -Pyrrolase conduit par l'intermédiaire de la N-Formyl-Cynurénine à un acide de structure aromatique : la cynurénine, La majeure partie de cette substance est ensuite oxydée en hydroxy-cynurénine.

Deux Vitamines sont supposées intervenir à ce niveau : la Thiamine (Vitamine B 1) au cours de la première réaction et la Riboflavine (Vitamine B 2) au niveau de la seconde.

- la Cynurénine et l'hydroxy-cynurénine sont ensuite métabolisées suivant deux processus :

Le premier consiste en une rupture de la chaine latérale au niveau du Carbone β qui donne naissance à deux dérivés aromatiques ; l'acide anthranilique et l'acide Hydroxy-anthranilique. Cette transformation s'effectue en présence d'une cynuréninase dont le co-facteur est le Pyridoxal-Phosphate (Vitamine B 6).

Le second consiste en des réactions de transamination donnant des dérivés de structure Quinoleique : l'acide cynurénique et son dérivé hydroxylé : l'acide Xanthurénique.
Le pyridoxal-phosphate intervient comme co-enzyme des transaminases nécessaires à ces réactions.


HYDROXY-5-TRYPTAMINE
(SEROTONINE)
MAO
Ac. HYDROXY-5-
INDOLYL-ACETIQUE
(5-H.I.A.A)
D
HYDROXY-5
INDOLIQUES
Décarboxilation
B6
HYDROXY-5- TRYPTOPHANE
INDOLYL ACETIQUE
Ac INDOLYL PYRUVIQUE
INDOXYLE - SULFATE
D
INDOLIQUES
PROPREMENT
DITS
MAO
Transamination
Hydroxilation
Décarboxilation
Fission
TRYPTOPHANE
PROTEINES
Oxydation
D
QUINOLEIQUE
B1
Ac. CYNURENIQUE
Ac. XANTHURENIQUE
B6
Transamination
+ cyclisation
B6
B2
FORMYL-CYNURENINE
CYNURENINE
HYDROXY CYNURENINE
D
AROMATIQUES
B6
B6
Ac. ANTHRANILIQUE
Ac. HYDROXY ANTHRANILIQUE
D
PYRIDINIQUES
AC. NICOTINIQUE
AMIDE
NICOTINIQUE
N. METHYL
NICOTINAMIDE

Chez le sujet normal, la transformation en acide Anthranilique et le passage vers les dérivés Quinoléiques sont des réactions normalement secondaires. La réaction primordiale est celle qui assure la transformation de l'hydroxy-cynurénine en acide Hydroxy-anthranilique conduisant à la synthèse des dérivés Pyridiniques.

II. Les voies métaboliques conservant la structure Indolique :

- la voie des Hydroxy-indoles qui conduit à la Sérotonine.

- la voie des Indoles non substitués sur le noyau normalement secondaire et sous la dépendance des bactéries intestinales.

Les constatations rapportées dans les différentes observations faisant mention d'une élimination élevée d'acide Anthranilique et de certains métabolites de la voie de la Cynurénine conduisent à étudier les troubles de la voie de dégradation principale du tryptophane.

Tout d'abord, le plus souvent il ne s'agit pas d'un trouble isolé : il existe de nombreuses interactions métaboliques qui peuvent retentir sur tout ou partie du métabolisme intermédiaire.

Cette voie de dégradation qui conduit à la Vitamine PP requiert l'intervention de nombreux systèmes enzymatiques ; l'inhibition de l'un de ces systèmes va entraîner :

- une accumulation des métabolites situés en amont du blocage

- leur métabolisation par des voies normalement secondaires

- un défaut de production d'amide nicotinique endogène et l'apparition de manifestations pellagriformes dans certains cas.

Ces inhibitions peuvent être le plus souvent rapportées à l'absence du co-enzyme nécessaire à l'activité enzymatique. Cette absence peut résulter :

- soit d'un défaut d'apport exogène

- soit d'un trouble du métabolisme endogène de ce co-enzyme (lors de son union avec l'Apo-enzyme par exemple)

- soit d'un phénomène compétitif

- soit d'une élévation des besoins entrainant un manque s'ils ne peuvent être satisfaits.

Les études les plus approfondies concernent le Pyridoxal Phosphate (Vitamine B6) dont l'absence retentit particulièrement sur le métabolisme du tryptophane. Les altérations enzymatiques sont cependant variables en raison de la compétition possible entre les différents apoenzymes qui requièrent le Pyridoxal-phosphate.

Le système qui est le plus sensible est celui de la cynuréninase qui assure le passage de la cynurénine et de l'hydroxy-cynurénine aux dérivés anthraniliques. En cas de déficience de ce système, le métabolisme suit la voie normalement secondaire des dérivés Quinoleiques : la cynurénine et l'hydroxy-cynurenine s'accumulent et donnent naissance à un excès d'acide cynurénique et surtout d'acide Xanthurénique. Les transaminases nécessaires à ces réactions semblent en effet pouvoir fonctionner avec un minimum de pyridoxal phosphate.

La déficience en Riboflavine (Vitamine B 2) peut également entraîner une diminution de la transformation de la cynurénine en Hydroxy-cynurénine. Le métabolisme do la cynurenine se trouve alors dévié vers l'acide Anthranilique. Ce trouble a surtout été étudié jusqu'à présent chez l'animal.

Par conséquent, la production en excès d'acide anthranilique aurait pour cause, entre autres peut-être, une déficience en Riboflavine.

L'exploration du métabolisme du tryptophane comporte :

- Une exploration statique :

  La chromatcgraphie des métabolites urinaires.

  L'évaluation quantitative de certains métabolites : en particulier tous ceux de la voie de la cynurénine peuvent être dosés : l'acide Xanthurénique est le plus classique.

- Une exploration dynamique : l'épreuve de charge en tryptophane.

  Certains troubles du métabolisme du tryptophane peuvent n'exister qu'à l'état latent et l'administration orale d'une dose importante permet de juger des possibilités de l'organisme à métaboliser rapidement cet excès.

  Ce test proposé par GREENBERG (1949) a surtout été utilisé jusqu'à présent pour déceler les carences en Vitamine B 6, qui se traduisent par une augmentation plus ou moins importante de l'élimination des dérivés Quinoléiques notamment l'acide Xanthurénique. Ses applications peuvent en fait s'étendre à tous les troubles du métabolisme du tryptophane depuis le développement des méthodes chromatographiques.

Le protocole indiqué par LEMONNIER et COLL est le suivant :

- recueillir les urines des 24 heures précédent l'épreuve
- le matin de l'épreuve, faire ingérer à l'enfant à jeun 200 mg/Kg au dessous de 3 ans et 100 mg/Kg au dessus de 3 ans de L-tryptophane en suspension dans un jus de fruit ou mélangé à un yaourt.
- Recueillir les urines des 24 heures qui suivent l'ingestion en les fractionnant si nécessaire et même en prolongeant l'épreuve jusqu'à la 48 ème heure.
- Les urines sont conservées en glacière après acidification en attendant que puissent être réalisés la chromatographie et le dosage des métabolites appartenant aux voies que l'on désire explorer.

Résultats :

Chez le sujet normal, la charge en tryptophane n'entraîne que des modifications légères de l'image chromatographique. Les métabolites de la voie de la Cynurénine sont légèrement augmentés, mais le plus souvent à la limite de la sensibilité des méthodes de révélation. Les dérivés de structure Indolique ne varient pratiquement pas. Le taux d'acide Xanthurénique est inférieur à 20 mg/24 H avec la méthode utilisée.

Malheureusement, les doses préconisées par les différents auteurs pour réaliser cette épreuve sont très variables, ce qui fait que les résultats obtenus ne sont pas toujours comparables et ce qui explique certaines divergences observées dans la littérature.

Discussion :

L'épreuve de charge en tryptophane réalisée chez des enfants atteints d'anémie de BLACKFAN DIAMOND a montré pour les auteurs qui ont signalé des réponses anormales, l'existence d'un blocage au niveau de la voie métabolique principale avec élimination accrue de l'acide Anthranilique et des autres métabolites intermédiaires.

Par ailleurs, les états de carence en Vitamine B6 se manifestent par une élimination élevée d'acide Xanthurénique en rapport avec une déficience du système de la cynuréninase assurant la transformation de la cynurénine en acide Anthranilique et de l'hydroxy-cynurénine en acide hydroxy-anthranilique.

Il faut donc admettre que la carence en pyridoxine, si elle existe dans l'anémie hypoplasique n'est pas isolée : on observerait alors une augmentation de l'acide xanthurénique après charge en tryptophane.

L'expérimentation animale a montré que la déficience en Riboflavine (Vitamine B 2) était responsable d'une élimination exagérée d'acide Anthranilique.

Il est permis de penser que le trouble enzymatique éventuel n'est pas unique et que plusieurs systèmes peuvent être atteints dans la maladie.

Dans l'observation que nous rapportons : chez l'enfant anémique, l'épreuve ne montre pas de métabolites anormaux mais une augmentation de tryptophane non métabolisé qui pourrait correspondre à un blocage haut situé au niveau de la voie métabolique principale.
Chez la mère, elle met en évidence une augmentation très anormale de l'acide Xanthurénique en rapport avec une carence en Vitamine B 6, manifestation disparaissant après administration de fortes doses de Pyridoxine.
Chez le père, on observe un léger trouble avec une augmentation des métabolites indoliques que l'on retrouve chez le deuxième enfant et qui serait sous la dépendance de l'activité des bactéries intestinales.

Il est tentant de supposer que ces différentes altérations en rapport avec des anomalies génétiques ou autres soient insuffisantes parce qu'isolées pour faire apparaître la maladie chez les ascendants. Par contre, chez le malade la réunion de ces différents troubles pourrait déclencher l'apparition des manifestations cliniques.

Le mode d'action des corticoïdes, dont l'efficacité à très faible dose lors du traitement d'entretien est remarquable vient renforcer pour ALLEN et DIAMOND cette théorie pathogénique.enzymatique. La cortisone stimulerait un système enzymatique participant vraisemblablement au métabolisme du tryptophane, cette stimulation thérapeutique étant relayée par la sécrétion endogène de Corticoïdes lors de la rémission spontanée. Ces auteurs rappellent que KNOX a montré que l'activité de la tryptophane-oxydase était augmentée par la cortisone dans le foie du rat.

Il est vrai que pour certains, la corticothérapie s'opposerait à un mécanisme Immunologique inhibiteur de l'érythropoièse mécanisme purement spéculatif d'ailleurs.

- DIAMOND et COLL estiment actuellement que la patho énie de la maladie n'est peut-être pas univoque, l'hypothèse la plus plausible à l'heure actuelle étant l'absence d'un système enzymatique nécessaire à l'érythropoièse, ils écartent :

- La possibilité d'un conflit de groupe sanguin ; cette hypothèse avait été soulevée par SMITH qui avait rapporté un cas d'anémie hypoplastique chez un enfant A Rh + dont la mère O Rh + avait un titre sérique en anticorps Anti A de 1/128 000 et l'année suivante par MOODY avec un cas identique chez lequel, après exsanguino transfusion était apparue une anémie (avec une moelle riche mais sans réticulocytes) guerie ultérieurement par la cortisone.

- Une diminution de l'activité érythropoiétique du plasma qui n'est pas non plus en cause. BRUNECKY et KLEMENTOVA dans leur cas, HAMMOND et MEIGHLEY (cités par DIAMOND), DIAMOND dans un cas ont trouvé une activité anormale ou forte.

- CONCLUSION -

Dans l'observation qui est rapportée, se retrouve l'essentiel de la symptomatologie clinique et hématologique de l'anémie hypoplastique du petit enfant de BLACKFAN DIAMOND.

Les résultats apportés par l'épreuve de charge en tryptophane ont montré :

- Chez le malade, une augmentation de tryptophane non métabolisé sans les urines.

- Chez le père, une augmentation des métabolites indoliques.

- Chez la mère une augmentation importante des métabolites de la voie de la cynurénine en rapport avec une carence en facteurs Vitaminiques B6, ce trouble disparaissant après administration de pyridoxine.

- Chez la sœur, des perturbations semblables à celles observées chez le père mais moins marquées.

Les différentes tentatives de traitement se sont soldées par des échecs

- Qu'il s'agisse de la corticothérapie utilisée à trois reprises successives.

- De la Vitamine B 6 employée seule ou en association à la Vitamine C

- De toutes les Vitamines du groupe B

- ou enfin, d'un hydrosol polyvitaminé injectable.

La norethandrolone a permis de compenser dans une certaine mesure une hypotrophie marquée mais n'a eu aucun effet sur l'erythropoièse.

La seule possibilité offerte de lutter contre cette anémie est représentée par les transfusions sanguines nécessaires toutes les 6 ou 8 semaines.

Vu, Le Président de Thèse

Professeur J. MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 ALLEN DM et DIAMOND LK : Congénital (Erythroïd) hypoplastic anémia cortisone treated Am. J. Dis. Child. 102.162.1961

2 ALTMAN KN et MILLER G : A disturbance of tryptophan métabolism in congénital hypoplastic anemia. Nature 172. 868. 1953

3 AUZEPY P et BOIVIN P : L'anémie hypoplasique congénitale du petit enfant (syndrôme de BLACKFAN-DIAMOND). La Méd. Inf. 10. 599. 1962

4 BERNARD J, INCEMAN S et HOVASSE M : Les anémies hypoplastiques du petit enfant. Sem. Hop. Paris 27.2985. 1951

5 BERNARD J, MATHE G et NAJEAN Y : Contribution à l'étude clinique et physiopathologique de la maladie de Fanconi. Rev. Franç. d'études Clin.et Biol. 3. 599. 1958

6 BERNARD J, SELIGMANN M, CHASSIGNEUX J et DRESCH C : Anémie hypoplastique familiale. Nouv. Rev. Franç. d'Hémato 2.5. 721. 739. 1962

7 CATHIE IAB : Erythrogénésis Imperfecta. Arch. Dis Child 25. 313. 1950

8 CHIZHOVA ZP, IVANOVA VD : A propos des troubles du métabolisme du tryptophane chez les enfants atteints de leucémie Pédiatrija 10. 10. 15. 1962

9 DIAMOND LK et BLACKFAN KD : Hypoplastic Anémia. Am. J Dis. Child 56. 464. 1938

10 DIAMOND LK, ALLEN DM et MAGILL FB : Congénital (Erythroïd) hypoplastic anémia. Am. J. Dis. Child 102. 149. 1961

11 DECHAMPS L, LAMBRECHT P, BUELENS L, DENYS P : Anémie par défaut congénital de l'érythropoièse. Arch. Franç. de Péd. 21. 5. 551. 1964

12 DENYS P, FRANCOIS G et GELDERS M : Anémies rares. Arch. Franç. Péd X. 113. 149 1953

13 DUHOUX P : Contribution à l'étude des anémies hypoplasiques de l'enfance du type BLACKFAN DIAMOND. Les anérythropoièses idiopathiques chroniques. Thèse de Lyon. MAZEL et POLGE Imp. 1954 in 8°, 84 P. 1 hors texte.

14 FIRZLI S : Anémies hypoplastiques de l'enfant. Rev. Med Moy Orient 13. 258. 1956

15 FONTAN A, VERGER P, BENTEGEAT J et NGUYEN NGOC GIAO : Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson Ann. de Péd 97. 286. 1959

16 GASSER LC : Aplasia of erythropoiesis acute and chronic erythroblastopénia or pur (red cell) aplastic anemias in childhood. Pediat. Clin. Symposium on pediatric hematology 445. 468. 1957

17 JEUNE M, COTTE J, HERMIER M, YASSE L et Mme LERICHE : l'épreuve de charge en

tryptophane comme moyen de détection des apyridoxinoses chez l'enfant. Pédiatrie XIV, 853. 868. 1959.

18 JEUNE M, REVOL L, LARBRE F et LOAREC Y : La maladie de BLACKFAN et DIAMOND, anémie par érythrogénèse imparfaite. Son traitement par ACTH et Cortisone. Pédiatrie 9. 461. 1954.

19 LELONG M, JOSEPH R, POLONOVSKI C, DESMONTS G et COLIN J : Anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (type BLACKFAN DIAMOND) Arch. Franç. Péd. 8. 473. 1951

20 LEMONNIER A, CHARPENTIER C et LELUC R : Les bases biochimiques et analytiques de l'exploration du métabolisme du tryptophanne. Sem. des Hôp. Ann. de Péd. 15. 11/3. 651. 659. 1964

21 MARVER HS : Studies on tryptophan métabolism. Urinary tryptophan métatolits in hypoplastic anémias. J. Lab. Clin. Méd. 58. 425. 1961

22 MAURUS R et FONTEYNE J : L'anémie de BLACKFAN DIAMOND Acta Paed Belgica 17. 231. 1963

23 PEARSON HA et CONE TE : Congenital hypoplastic anemia pediatrics 19. 192. 1957

24 PHAM HUU TRUNG, BOISSE J, ATTAL C, CHARPENTIER C, LEVY H et MOZZICONACCI P : L'épreuve de charge en tryptophanne chez l'enfant. Ann. de Péd. SHP N° 11 3. 672. 679. 1964

25 RAVAILLE C et Mme RAVAILLE - MAUER ML : Deux cas de maladie de BLACKFAN DIAMOND dans la même famille avec bifidité du pouce et résultat favorable du traitement hormonal chez l'aîné. Pédiatrie XX. 1. 51. 1965

26 REVOL L et BOTHIER F : A propos de trois cas certains et de deux probables d'érythroblastopénie de BLACKFAN DIAMOND. Quelques considérations thérapeutiques. Nouv. Rev. Franç. d'Hémato II. 5. 770. 1962

27 REVOL L, JEUNE M, DUHOUX P : Le myélogramme dans les anémies hypoplastiques de l'enfance du type BLACKFAN DIAMOND à propos de deux cas personnels. Le sang 27. 572. 1956

28 RUHRMANN G : Untersuchungen Zur Erythropoese bei der chronischen hypoplastischen Anaemie BLACKFAN DIAMOND Helvetica Paed Acta 19. 2. 141. 152. 1964

29 SARROUY CH, CABAITNES R, GILLOT F, RAFFI A et SENDRA L : Anémie subaigue curable du nourrisson avec hypoplasie médullaire et hématopoïèse hépato-splénique. Sang 29. 302. 312. 1958

30 SMITH NJ, PRICE JM, BROWN RR, et MOON RL : Urinary excretion of tryptophan metabolits by patients with congenital hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Child 100. 752. 1960

31 TADA K, KUDO T, NAKAGAWA L, KAYABA E, SEKII C, IGARASHI T et EBISU S : Anémie congénitale hypoplastique. Arch. Franç. Péd. 15. 183. 1958

32 VERGER P et LEGER N : Société de Pédiatrie de Bordeaux. Anémie hypoplastique de la première enfance (Anémie de BLACKFAN DIAMOND) Arch. Franç. de Péd X. 3. 328. 330. 1953

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e^ -
ODÉ 58-90